

## RU 28965に関する臨床的検討

三木文雄・生野善康・井上英二・村田哲人・谷澤伸一  
坂元一夫・田原 旭・河瀬吉雄  
多根病院内科

新しいマクロライド系抗生物質、RU 28965を呼吸器感染症患者に投与し、有効性ならびに安全性の検討を行い、以下の成績を得た。

急性咽頭炎1例に対しては1回100 mg 宛、肺炎5例に対しては1回150あるいは200 mg 宛、いずれも1日2回、朝夕食前に経口投与した。RU 28965投与期間は7~23.5日である。

急性咽頭炎1例は無効、肺炎5例中著効1例、有効2例、やや有効1例、無効1例の臨床効果が得られた。細菌学的効果として *S. pneumoniae* 2株、*H. influenzae* 3株中2株はRU 28965投与によって除菌されたが、*H. influenzae*、*K. pneumoniae* それぞれ1株は不変に終わった。

RU 28965投与全症例において、自覚的副作用ならびに本剤投与に起因した臨床検査値の異常化は認められなかった。

RU 28965, 9-[0-(2-Methoxyethoxy) methyl] oxime] erythromycin はフランス、ルセル・ユクラフ社において創製された新規のマクロライド系抗生物質であり、Erythromycin (EM) の9位のケトンに2-Methoxyethoxy-methyl oxime で置換することによって、胃酸に対する安定性をはかり、消化管よりの吸収性を高め、組織移行性を良好にするなど、bioavailability の面での改良が加えられた半合成マクロライドである<sup>1)</sup>。その *in vitro* 抗菌力はEMとほぼ同等である<sup>1-3)</sup> ことから、既存のマクロライド系抗生物質に比較して、少量投与によって高い臨床有効性が期待されることが特徴とされている。

今回、このRU 28965を呼吸器感染症患者に投与し、有効性ならびに安全性の検討を実施したので、その成績を報告する。

## I. 研究対象ならびに研究方法

昭和61年3月から同年11月の間に、多根病院内科を受診した急性咽頭炎1例、肺炎5例、計6例の呼吸器感染症患者に対して、RU 28965 1回100~200 mg 宛、1日2回、7~23.5日間、朝夕各食前に経口投与した。

Table 1にRU 28965投与症例の、年齢、性別、原因菌、RU 28965投与量を一括表示した。

治療効果の判定に際して、RU 28965投与開始後きわめて速やかに症状の改善を認め、RU 28965投与中止後も症状の再燃を認めない場合を著効、RU 28965投与開始後明らかに症状の改善を認めた場合を有効、RU 28965投与後症状の改善傾向を認めた場合、あるいはRU 28965投与により明らかに症状の改善を認めてもRU 28965投与中止後症状の再燃をみた場合をやや有効、RU

28965投与によって症状の改善を認めない場合を無効と臨床効果を判定した。また、RU 28965投与前後の原因菌の消長を基として細菌学的効果を判定した。いっぽう、治療効果の判定と並行して、RU 28965の副作用有無の検討を目的として、自覚症状の観察を行うとともに、RU 28965投与前後の末梢血液像、肝・腎機能、尿所見などの臨床検査を実施した。

## II. 成 績

RU 28965投与6例の治療成績はTable 1に示したとおりである。6例中著効1例、有効2例、やや有効1例、無効2例の臨床効果が認められた。細菌学的効果は4例について検討したが、*S. pneumoniae* 2株はRU 28965投与によってともに消失、*H. influenzae* 3株中2株消失、1株残存、*K. pneumoniae* 1株は除菌し得なかった。

以下、各症例について経過の概要を記載する。

症例1: 43歳、男、急性咽頭炎

5~6年前より唾液腺からの唾液流出障害が存在していた。約1週間前から咽頭痛が出現したために当科を受診した。強い咽頭発赤を認めたが、発熱なく、赤沈、CRPも正常値を示していた。RU 28965 1回100 mg 宛、1日2回の投与を1週間継続したが症状の改善なく、無効と判定した。

症例2: 59歳、女、肺炎

約3週間前から感冒様症状出現、近医受診し投薬を受けていたが、咳嗽、喀痰が持続し3日前から発熱を来すようになったため来院した。37℃内外の発熱、赤沈1時間値83 mm、CRP 3+、胸部レ線像で右中下野に浸潤影を認め肺炎と診断した。RU 28965 1回200 mg 宛、1

日2回の投与によって症状は次第に軽快し、レ線陰影も消失、CRPも陰性化した。治療前、喀痰から分離された *S. pneumoniae* と *H. influenzae* はRU 28965投与によって除菌された。

症例3:54歳、女、肺炎

約1週間前から、咳嗽、膿性痰、発熱を訴え、近医を受診し投薬を受け、一時解熱したが再び熱発し、胸部レ線像で左下野に異常陰影を指摘され来院した。38℃の発熱、赤沈1時間値60 mm、CRP 3+。RU 28965 1回200 mg 宛、1日2回の投与により翌日には解熱、胸部レ線陰影は2日後一過性の増悪をみたがその後軽減、10日後には炎症反応はすべて正常化し、レ線陰影も完全に消失した。RU 28965投与前、喀痰から *S. pneumoniae* と *H. influenzae* を分離したが、RU 28965投与後は喀痰の喀出なく、起炎菌も消失したものと判断した。

症例4:80歳、男、肺炎

胃癌切除(7年前)後外来管理中、約10日前から咳嗽、膿性痰が出現した。発熱なし。胸部レ線像で右下野に浸潤を認め肺炎と診断した。RU 28965 1回150 mg 宛、1日2回、7日間の投与を行ったが、胸部陰影はかえって増加し、無効と判定した。喀痰中 *H. influenzae* はRU 28965投与後も引き続いて検出された。

症例5:64歳、男、肺炎

2日前から咳嗽、粘膿性痰が出現したため受診した。胸部レ線像で右下野に浸潤影を認めた。発熱はなかったが、赤沈1時間値28 mm、CRP 5+。RU 28965 1回200 mg 宛、1日2回の投与によって咳嗽、喀痰は徐々に軽快し、1時間後にはCRPも陰性化した。しかし、RU 28965投与12日後においても胸部陰影の吸収はわず

かにとどまったため、やや有効と判定した。なお、RU 28965投与前喀痰より *K. pneumoniae* を分離したが、RU 28965投与後も *K. pneumoniae* は残存した。

症例6:57歳、女、肺炎

約1週間前から咳嗽、喀痰、38~39℃の発熱が持続し、2日前から右胸痛出現のため受診した。赤沈1時間値132 mm、CRP 6+、胸部レ線像で右中下野に浸潤影を認めた。RU 28965投与により翌日からまったく平熱化し、3日後には胸部レ線陰影も著明に改善したため著効と判定した。なお、起炎菌は不明であった。

以上6例について、RU 28965投与前後に実施した臨床検査成績はTable 2に示したとおりである。症例5において、RU 28965投与後GOT・GPTの上昇が認められたが、その後の経過観察から、この変動はRU 28965投与に起因するものではなく、合併症として存在した胆石症によるものと考えられた。なお、全例において、RU 28965投与に伴う自他覚的異常反応はまったく認められなかった。

#### Ⅲ. 総括ならびに考察

RU 28965は、その *in vitro* 抗菌力はEMとほぼ同等であるが、酸に対する安定性を図ることによって経口投与時の血清中ならびに組織中の濃度を高め、既存のマクロライド系抗生物質に比して、少量投与によって高い有効性をあげ得ることが特徴とされている。

今回、このRU 28965を6例の呼吸器感染症患者に、1回100~200 mg 宛、1日2回、7~23.5日間経口投与し、有効性と安全性の検討を実施した。

6例中、著効1例、有効2例、やや有効1例、無効2

Table 1 Clinical details of patients treated with RU 28965

Case No.	Age Sex	Diagnosis	Complications	Causative organism	Administration		Clinical effect	Bacteriological effect	Side-effects
					Daily dose (mg×times)	Duration (days)			
1	43 M	acute pharyngitis	-		100 × 2	7	poor	unknown	-
2	59 F	pneumonia	-	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	200 × 2	13.5	good	eradicated	-
3	54 F	pneumonia	-	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	200 × 2	23.5	good	eradicated	-
4	80 M	pneumonia	-	<i>H. influenzae</i>	150 × 2	7	poor	persisted	-
5	64 M	pneumonia	gall stone	<i>K. pneumoniae</i>	200 × 2	12	fair	persisted	-
6	57 F	pneumonia	cholecystopathy		200 × 2	15	excellent	unknown	-

Table 2 Laboratory findings before and after administration of RU 28965

Case No.	Before /After	RBC ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	Hb (g/dl)	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eos. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	Al-P (K.A.U)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	Before	483	15.4	7900	3	15	5	5.1	15	1.1
	After	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	Before	385	12.1	8400	2	11	8	9.8	14	0.7
	After	354	11.6	6100	2	25	18	6.7	15	0.7
3	Before	401	12.2	11100	0	23	15	5.9	12	0.7
	After	413	12.5	4700	3	21	7	4.2	11	0.8
4	Before	348	11.1	6900	2	23	9	7.8	19	1.3
	After	385	11.8	8500	3	26	9	9.0	16	1.2
5	Before	491	14.9	7100	1	21	20	7.1	16	1.0
	After	441	13.6	6400	5	65	101	8.9	8	0.7
6	Before	413	11.8	18800	0	43	105	31.8	17	1.2
	After	415	11.9	3700	2	25	24	9.9	12	1.0

例の臨床効果が認められた。

急性咽頭炎の1例ではRU 28965投与によって症状の改善がみられず、無効と判定したが、当初より赤沈、CRPは正常値を示し、咽頭分泌物から有意菌を分離せず、果して細菌感染が存在したか否か不確実な症例であった。

肺炎5例中、無効の1例はRU 28965の投与量が1回150 mg 宛1日2回であり、しかも起炎菌が*H. influenzae*で、細菌学的にも*H. influenzae*は除菌し得なかった。*H. influenzae*を喀痰から分離した他の2例の肺炎においては、RU 28965を1回200 mg 宛1日2回の投与によって、ともに有効の臨床効果が認められ*H. influenzae*も除菌し得た。このことより、RU 28965に対してやや感受性の低い*H. influenzae*による呼吸器感染症に対して効果を得るためには、1回150 mgでは投与量が不足ではないかと考えられた。やや有効の臨床効果が認められた1例に対するRU 28965の投与量は1回200 mg 宛、1日2回であったが、起炎菌がRU 28965に低感受性の*K. pneumoniae*であったために細菌学的にも除菌不能に終わったものと考えられた。

RU 28965投与に伴う自他覚的の副作用はまったく認められず、本剤投与に起因した臨床検査値の異常化も認

められなかったもので、安全性の上ではとくに問題はないものと考えられた。

以上の成績から、RU 28965は本剤に感受性を示す起炎菌による呼吸器感染症の治療に、有用な薬物の一つであると考えられた。

(本論文の要旨は第35回日本化学療法学会総会において発表した)

#### 文 献

- 1) CHANTOT, J. F. ; A. BRYSKIER and J. C. GASC : Antibacterial activity of roxithromycin : A laboratory evaluation. The Journal of Antibiotics 39 : 660~668, 1985
- 2) BARLAM, T. and H. C. NEU : *in vitro* comparison of the activity of RU 28965, a new macrolide, with that of erythromycin against aerobic and anaerobic bacteria. Antimicrob. Agents Chemother. 25 : 529~531, 1984
- 3) ROISTON, K. V. I. ; B. LEBIANC and D. H. HO : *In vitro* activity of RU 28965, a new macrolide, compared to that of erythromycin. Journal of Antimicrobial Chemother. 17 : 161~163, 1986

## CLINICAL EVALUATION OF RU 28965

FUMIO MIKI, YOSHIYASU IKUNO, EIJI INOUE, AKIHITO MURATA, SHINICHI TANIZAWA,  
KAZUO SAKAMOTO, AKIRA TAHARA and YOSHIO KAWASE  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

RU 28965, a new macrolide antibiotic, was administered to patients with respiratory infections, and evaluated for its clinical efficacy and safety with the following results.

RU 28965 was administered orally b.i.d. before morning and evening meals to one patient with acute pharyngitis at a dose of 100 mg and to 5 patients with pneumonia at a dose of 150 or 200 mg. The administration period was 7~24.5 days.

The clinical effects were poor in 1 case of acute pharyngitis and excellent in 1 case, good in 2, fair in 1 and poor in 1 of the five cases of pneumonia. Bacteriologically, 2 strains of *S. pneumoniae* and 2 strains of *H. influenzae* were eradicated, though 1 strain of *H. influenzae* and 1 of *K. pneumoniae* were not.

In all of the RU 28965 administered cases, neither subjective nor objective side-effects nor abnormal laboratory test values caused by the drug were note.